·论著·

不同代谢肥胖表型与女性乳腺癌发病风险关联：一项前瞻性队列研究

周静，贾建国，林艺鑫，吴爽，戴世龙，王明君，张青松*

063000 河北省唐山市，华北理工大学附属开滦总医院普外科
*通信作者：张青松，主任医师 / 教授；E-mail：zs13831594288@163.com

【摘要】 **背景** 早期研究发现超重 / 肥胖与女性乳腺癌发病风险增加有关。然而，有研究发现单纯分析超重 / 肥胖与女性乳腺癌的关联可能并不科学，因为超重 / 肥胖可分为不同代谢表型。目前关于不同代谢肥胖表型与乳腺癌关联的结论并不一致。**目的** 通过队列研究分析不同代谢肥胖表型与女性乳腺癌发病风险的关联。**方法** 本研究为前瞻性队列研究。选取 2006 年度和 2008 年度在开滦总医院及其附属共 11 家医院首次参与健康体检的女性开滦职工为研究对象（*n*=23 406），对研究对象进行问卷调查、体格检查和实验室检测。根据代谢综合征和 BMI 的类型将研究对象分为代谢正常体质量正常（MHNW）组（*n*=12 739）、代谢异常体质量正常（MUNW）组（*n*=1 060）、代谢正常超重 / 肥胖（MHO）组（*n*=6 394）和代谢异常超重 / 肥胖（MUO）组（*n*=3 213）。对研究对象进行随访，以首次参加体检为随访起点，以新发乳腺癌、死亡或随访时间结束（2020-12-31）为随访终点。采用多因素 Cox 风险回归模型分析四组与乳腺癌发生风险的关联。**结果** 研究对象平均随访（13.26±1.85）年，乳腺癌新发病例为 353 例，总人群发病密度为 11.38 例 / 万人年。MHNW 组、MUNW 组、MHO 组、MUO 组发病例数分别为 154、21、113、65 例，发病密度依次为 9.08、15.37、13.27、15.49 例 / 万人年，乳腺癌累积发病率分别为：1.22%、2.01%、1.67%、1.93%。多因素 Cox 风险回归模型分析结果显示，校正混杂因素后，与 MHNW 组相比，MHO 组、MUO 组乳腺癌患病风险分别增加 42%（*HR*=1.42，95%*CI*：1.11~1.82）、59%（*HR*=1.59，95%*CI*：1.17~2.17）。按照绝经状态进行分层分析，结果显示：绝经前，与 MHNW 组相比，MUO 组发病风险增加 69%（*HR*=1.69，95%*CI*：1.01~2.83）；绝经后，与 MHNW 组相比，MUNW 组、MHO 组和 MUO 组乳腺癌发病风险分别增加 85%（*HR*=1.85，95%*CI*：1.09~3.14）、50%（*HR*=1.50，95%*CI*：1.06~2.13）、55%（*HR*=1.55，95%*CI*：1.05~2.28）。**结论** 超重 / 肥胖是女性发生乳腺癌的危险因素，超重 / 肥胖合并代谢异常者乳腺癌发病风险进一步增加；绝经后，体质量正常但代谢异常者乳腺癌发病风险也增加。

【关键词】 乳腺癌；肥胖；代谢综合征；队列研究；前瞻性研究；影响因素分析
【中图分类号】 R 737.9 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0507

Association of Different Metabolic Obesity Phenotypes with Breast Cancer Risk in Women：a Prospective Cohort Study

ZHOU Jing，*JIA Jianguo*，*LIN Yixin*，*WU Shuang*，*DAI Shilong*，*WANG Mingjun*，*ZHANG Qingsong**
Department of General Surgery，*Kailuan General Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology*，*Tangshan* 063000，*China*
**Corresponding author*：*ZHANG Qingsong*，*Chief Physician/Professor*；*E-mail*：*zs*13831594288@163.*com*

【Abstract】 **Background** Earlier studies have investigated the association between overweight/obesity and an elevated risk of breast cancer in women. However，some studies have found that it may not be scientifically accurate to solely analyze the association between overweight/obesity and breast cancer in women for overweight/obesity can be classified into different metabolic phenotypes. The current findings on the association of different metabolic phenotypes with breast cancer remain inconsistent. **Objective** To prospectively analyze the associations of different metabolic obesity phenotypes with the risk of breast cancer

基金项目：河北省卫生健康委医学科研研究项目（20220190）
引用本文：周静，贾建国，林艺鑫，等. 不同代谢肥胖表型与女性乳腺癌发病风险关联：一项前瞻性队列研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0507.［www.chinagp.net］
ZHOU J，JIA J G，LIN Y X，et al. Association of different metabolic obesity phenotypes with breast cancer risk in women：a prospective cohort study［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.
本文数字出版日期：2023-09-05

in women. **Methods** In this prospective cohort study, female employees (n=23 406) of Kailuan Group who participated in physical examinations for the first time in Kailuan General Hospital and its 11 affiliated hospitals from 2006 to 2008 were selected as the study subjects and received questionnaire investigation, physical examination and laboratory tests. The study subjects were divided into the four groups based on the types of metabolic syndrome and BMI, including metabolically healthy normal weight (MHNW) group (n=12 739) , metabolically unhealthy normal weight (MUNW) group (n=1 060) , metabolically healthy overweight/obese (MHO) group (n=6 394) , and metabolically unhealthy overweight/obese (MUO) group (n=3 213) . The subjects were followed up, with the first physical examination attended as the starting point, and new onset breast cancer, death, or the end of follow-up time (2020-12-31) as the endpoints. Multivariate Cox proportional hazard model was used to estimate the association of the four groups with the risk of breast cancer. **Results** During an average follow-up of (13.26 ± 1.85) years, with 353 new cases of breast cancer and an incidence density of 11.38 cases per 10, 000 person-years in the total population. The incidence cases in the MHNW, MUNW, MHO, and MUO groups were 154, 21, 113, and 65, respectively, with the incidence density of 1.22, 2.01, 1.67, and 1.93 per 10, 000 person-years, and the cumulative incidence of 1.22%, 2.01%, 1.67%, and 1.93%, respectively. Multivariate Cox proportional hazard model analysis, after adjusting for confounders, showed that compared with the MHNW group, the risk of breast cancer was increased by 42% (HR=1.42, 95%CI: 1.11-1.82) and 59% (HR=1.59, 95%CI: 1.17-2.17) in the MHO group and MUO group, respectively. Stratified analysis by menopausal status showed that compared to the MHNW group, the MUO group was associated with a 69% increase in risk of premenopausal breast cancer (HR=1.69, 95%CI: 1.01-2.83) . The risk of postmenopausal breast cancer was increased by 85% (HR=1.85, 95%CI: 1.09-3.14) , 50% (HR=1.50, 95%CI: 1.06-2.13) , and 55% (HR=1.55, 95%CI: 1.05-2.28) for the MUNW, MHO, and MUO groups, respectively, compared to the MHNW group. **Conclusion** Overweight/obesity is a risk factor for female breast cancer, and overweight/obesity with metabolic abnormalities further increases the risk of breast cancer. Additionally, normal weight postmenopausal women who are metabolically unhealthy may be at an increased risk of postmenopausal breast cancer.

【Key words】 Breast Neoplasms; Obesity; Metabolic syndrome; Cohort studies; Prospective studies; Root cause analysis

随着经济发展，不健康生活方式所致的超重和肥胖患病率呈快速增长趋势。据世界卫生组织发布数据显示，1980—2013 年成年女性超重患病率从 29.8% 增加到 38.0%[1]。同时，与肥胖相关的疾病，如糖尿病、高血压和恶性肿瘤等发病率也急剧上升。据国际癌症研究机构发布的 2020 年全球癌症统计报告显示，女性乳腺癌发病率成为女性发病率最高的癌症，约占女性新发癌症病例的 11.7%[2]。

早期研究发现超重 / 肥胖与女性乳腺癌发病风险增加有关[3]。然而，有研究发现单纯分析超重 / 肥胖与女性乳腺癌的关联可能并不科学[4-5]，因为超重 / 肥胖可分为合并或不合并代谢异常，合并代谢异常者比不合并代谢异常者的影响可能更大。KABAT 等[4]研究中，代谢异常超重 / 肥胖（metabolically unhealthy overweight/obese，MUO）组、代谢正常超重 / 肥胖（metabolically healthy overweight/obese，MHO）组乳腺癌发病风险均增加; PARK 等[5]研究中 MHO 组与乳腺癌发病风险不相关。目前关于不同肥胖表型与乳腺癌关联的结论并不一致，本研究基于开滦研究（该研究注册试验号：Chi-CTR-TRNC-11001489）数据，探索中国人群不同肥胖表型与乳腺癌发病风险关联。

1 对象与方法

1.1 研究对象

开滦研究是一项正在进行的以开滦职工为研究对象的前瞻性队列研究，始于 2006 年，以后每 2 年体检 1 次。本研究选取 2006 年度和 2008 年度在开滦总医院及其附属共 11 家医院首次参与健康体检的女性职工为研究对象。纳入标准：（1）2006 年度和 2008 年度首次参与开滦健康体检的女性职工；（2）同意参加本研究并签署知情同意书者。排除标准：（1）既往乳腺癌病史者；（2）BMI 数据缺失者；（3）血压、空腹血糖、三酰甘油、腰围和高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）数据缺失者。本研究遵照赫尔辛基宣言，并通过开滦总医院伦理委员会批准（2006 医伦字 5 号）。

1.2 方法

1.2.1 基线调查：包括问卷调查、体格检查和实验室检测。（1）问卷调查：统一采用《开滦集团公司员工健康体检表》开展问卷调查，由经专业培训的医生或护士对所有参加者进行一对一面对面调查。调查内容包括社会人口学特征、生活方式和既往疾病史等。（2）体格检查：包括身高、体质量、血压等。统一采用 RGZ-120 型（无锡市衡器厂有限公司）体质量称，测量受试

者身高、体质量，以此计算 BMI，BMI= 体质量（kg）/ 身高 ^{2}（m^2）。在参与者休息至少 5 min 后，由专业人员使用校准的水银柱血压计在受试者左前臂测量收缩压和舒张压数值，间隔 1~2 min/ 次，取两次测量值的平均值，如果两次血压差 >5 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），则重新测量，取 3 次测量平均值。（3）实验室检测：血糖、血脂的测量需要受试者空腹状态下进行；采用己糖激酶 / 葡萄糖 –6– 磷酸氢酶法测量受试者的血糖；采用甘油磷酸氧化酶法测量受试者的三酰甘油；采用磷酸右旋糖苷和氧化镁沉淀承载载脂蛋白 B 后的上清液，检测受试者的高密度脂蛋白胆固醇（HDL–C）水平[6]。

1.2.2　随访及结局事件：以首次参加体检为随访起点，以新发乳腺癌为结局事件。由经过培训的医师每年查阅住院病历（二级及三级医院），核实乳腺癌发生情况。以新发乳腺癌、死亡或随访时间结束（2020–12–31）为随访终点。

1.2.3　相关定义及诊断标准：（1）代谢综合征：采用中华医学会糖尿病分会（Chinese Diabetes Society，CDS）2020 诊断标准[7]作为诊断依据，需符合以下 ≥ 3 项：腹型肥胖：女性 ≥ 85 cm；高血糖：空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 和 / 或已确诊为糖尿病并治疗者；高血压：血压 ≥ 130/85 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）和 / 或已确诊为高血压并治疗者；空腹三酰甘油 ≥ 1.70 mmol/L；空腹 HDL–C<1.04 mmol/L；（2）体质量正常：BMI<25 kg/m^2；肥胖或超重：BMI ≥ 25 kg/m^2；（3）代谢肥胖表型：根据代谢综合征和 BMI 对参与研究人群进行分类，得出以下 4 组：其中 BMI<25 kg/m^2 且无代谢综合征人群为代谢正常体质量正常组（metabolically healthy normal weight，MHNW）；BMI<25 kg/m^2 且有代谢综合征人群为代谢异常体质量正常组（metabolically unhealthy normal weight，MUNW）；BMI>25 kg/m^2 且无代谢综合征人群为 MHO 组；BMI>25 kg/m^2 且有代谢综合征人群为 MUO 组，以 MHNW 组为对照组；（4）吸烟：平均每天吸烟 ≥ 1 支；（5）饮酒：持续时间 ≥ 1 年内平均每天饮白酒（酒精含量 ≥ 50%）>100 ml；（6）体育锻炼：每周锻炼 ≥ 3 次，且每次持续时间 ≥ 30 min。

1.3　统计学方法

采用 CanReg 4 软件进行数据录入及逻辑核查，采用 SAS 9.4 版进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用方差分析；非正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）的形式表示，多组间比较采用非参数检验；计数资料的分析采用 χ^2 检验。采用 Kaplan–Meier 计算不同组别终点事件的累积发生率，并采用 Log–rank 检验比较各组终点事件累积发生率的差异。采用多因素 Cox 风险回归模型分析不同代谢肥胖表型组与乳腺癌发生风险的关联，以 P<0.05 为差异有统计学意义（双侧检验）。在分层分析中，本研究将不同代谢肥胖表型与绝经状态的交互项带入模型验证交互作用，并在分层后重复 Cox 分析。敏感性分析：剔除随访 1 年内新发乳腺癌人群重复 Cox 风险回归模型进行敏感性分析。

2　结果

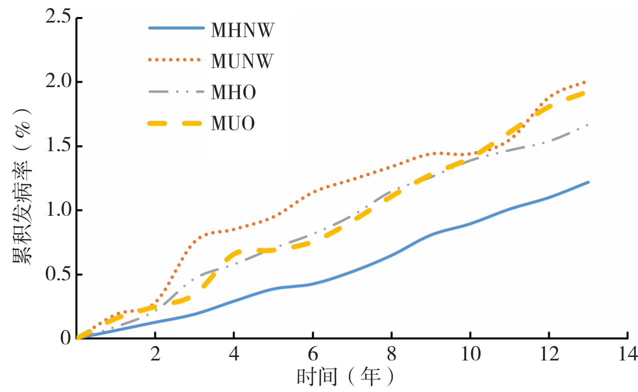
2.1　不同代谢肥胖表型组研究对象基线资料比较

2006 年度和 2008 年度首次参与开滦体检的女性有 25 828 人，排除既往乳腺癌患者 2 例，排除 BMI 数据缺失 535 例，排除血压、空腹血糖、三酰甘油、腰围和 HDL 数据缺失 1 885 例，最终纳入 23 406 例研究对象，其中 MHNW 组 12 739 例，MUNW 组 1 060 例，MHO 组 6 394 例，MUO 组 3 213 例。

研究对象平均年龄为（48.4 ± 11.7）岁。四组年龄、BMI、空腹血糖、收缩压、舒张压、HDL–C、三酰甘油、腰围、总胆固醇水平，受教育程度、糖尿病、高血压、应用调脂药、吸烟、饮酒和体育锻炼所占比例比较，差异均有统计学意义（P<0.01），见表 1。

2.2　不同代谢肥胖表型组研究对象乳腺癌发病密度和累计发病率比较

研究对象平均随访（13.26 ± 1.85）年，乳腺癌新发病例为 353 例，总人群发病密度为 11.38 例 / 万人年。MHNW 组、MUNW 组、MHO 组、MUO 组发病例数分别为 154、21、113、65 例，发病密度依次为 9.08、15.37、13.27、15.49 例 / 万人年，乳腺癌累积发病率分别为：1.22%、2.01%、1.67%、1.93%。经 Log–rank 检验，差异有统计学意义（χ^2=18.60，P<0.001），见图 1。



注：MHNW= 代谢正常体质量正常，MUNW= 代谢异常体质量正常，MHO= 代谢正常超重 / 肥胖，MUO= 代谢异常超重 / 肥胖。

图 1　不同代谢肥胖表型组乳腺癌累积发病率

Figure 1　Cumulative incidence of breast cancer in different metabolic obesity phenotypes

2.3　不同代谢肥胖表型对乳腺癌影响的多因素 Cox 风险回归模型

表 1 不同代谢肥胖表型人群的基本特征比较

Table 1 Comparison of basic characteristics of population with different metabolic obesity phenotypes

组别	例数	年龄（岁）	BMI（kg/m^2）	空腹血糖（mmol/L）	收缩压（mmHg）	舒张压（mmHg）	HDL-C（mmol/L）	三酰甘油（mmol/L）	腰围（cm）
MHNW 组	12 739	45.4 ± 11.7	22.0 ± 1.9	5.01 ± 1.09	117 ± 18	76 ± 10	1.58 ± 0.42	0.96（0.68，1.34）	77.52 ± 9.02
MUNW 组	1 060	57.4 ± 9.9	23.2 ± 1.5	6.83 ± 2.92	141 ± 19	85 ± 10	1.52 ± 0.48	2.15（1.69，2.99）	87.84 ± 8.54
MHO 组	6 394	49.1 ± 10.3	27.8 ± 2.6	5.11 ± 1.08	125 ± 20	81 ± 11	1.56 ± 0.37	1.19（0.90，1.56）	86.95 ± 9.12
MUO 组	3 213	55.9 ± 9.1	28.9 ± 2.9	6.51 ± 2.58	144 ± 20	88 ± 11	1.54 ± 0.47	2.12（1.70，2.91）	93.65 ± 8.38
检验统计量值		1 089.49	13 577.90	1 247.89	2 221.82	1 463.69	17.38	5 899.87[a]	3 630.85
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	总胆固醇（mmol/L）	受教育程度［例（%）］		糖尿病［例（%）］	高血压［例（%）］	应用调脂药［例（%）］	吸烟［例（%）］	饮酒［例（%）］	体育锻炼［例（%）］
		高中以下	高中及以上						
MHNW 组	4.82 ± 1.01	8 048（63.18）	4 691（36.82）	340（2.67）	2 196（17.24）	53（0.42）	253（1.99）	1 035（8.12）	1461（11.47）
MUNW 组	5.29 ± 1.31	843（79.53）	217（20.47）	372（35.09）	740（69.81）	49（4.52）	37（3.49）	37（3.49）	207（19.53）
MHO 组	4.97 ± 1.26	4 745（74.21）	1 649（25.79）	206（3.22）	1 965（30.73）	30（0.47）	166（2.60）	430（6.73）	881（13.78）
MUO 组	5.34 ± 1.30	2 584（80.42）	629（19.58）	978（30.44）	2 509（78.09）	134（4.17）	162（5.04）	151（4.70）	654（20.35）
检验统计量值	219.34	535.98[b]		3 900.55[b]	5 141.44[b]	462.10[b]	96.34[b]	70.94[b]	204.67[b]
P 值	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：MHNW 组 = 代谢正常体质量正常组，MUNW= 代谢异常体质量正常组，MHO= 代谢正常超重 / 肥胖组，MUO= 代谢异常超重 / 肥胖组，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇；[a] 为 *Z* 值，[b] 为 χ^2 值，余检验统计量值为 *F* 值。

以是否发生乳腺癌为因变量（赋值：是 =1，否 =0），以不同代谢肥胖表型（MHNW、MUNW、MHO、MUO）为自变量进行多因素 Cox 风险回归模型分析。模型 1 校正年龄（赋值：实测值），结果显示：与 MHNW 组相比，MHO 组、MUO 组乳腺癌发病风险增加（*P*<0.05）；模型 2 校正年龄（赋值：实测值）、吸烟（赋值：有 =1，无 =0）、饮酒（赋值：有 =1，无 =0）、受教育程度（赋值：高中以下 =1，高中及以上 =0）、癌症家族史（赋值：有 =1，无 =0）、总胆固醇（赋值：实测值）、绝经状态（赋值：绝经 =1，未绝经 =0）和体育锻炼（赋值：无 =1，有 =0），结果显示：与 MHNW 组相比，MUO 组、MHO 组乳腺癌发病风险增加（*P*<0.05）。模型 3 在模型 2 的基础上进一步校正服用调脂药（赋值：无 =1，有 =0），结果显示：与 MHNW 组相比，MUO 组、MHO 组乳腺癌发病风险增加（*P*<0.05），见表 2。按照绝经状态进行分层分析（不同代谢肥胖表型与绝经状态对乳腺癌发病影响的交互作用 *P*=0.371），模型 3（与上述校正因素相同）结果显示：绝经前，与 MHNW 组相比，MUO 组发病风险增加（*P*<0.05）；绝经后，与 MHNW 组相比，MUNW 组、MHO 组和 MUO 组乳腺癌发病风险均增加（*P*<0.05），见表 3。

2.4 不同代谢肥胖表型对乳腺癌影响的敏感性分析

剔除参加基线调查后 1 年新发乳腺癌病例（n=22）后进行敏感性分析，模型 3 结果显示：与 MHNW 组相比，MUO 组、MHO 组乳腺癌发病风险增加（P<0.05），与主分析结果一致，见表 4。

表 2 不同代谢肥胖表型对乳腺癌影响的多因素 Cox 风险回归模型［*HR*（95%*CI*）］

Table 2 Multivariate Cox risk regression analysis of different metabolic obesity phenotypes and breast cancer

特征	模型 1	模型 2	模型 3
MHNW	1.00	1.00	1.00
MUNW	1.49（0.94~2.39）	1.51（0.94~2.42）	1.54（0.96~2.46）
MHO	1.41（1.10~1.80）	1.42（1.11~1.82）	1.42（1.11~1.82）
MUO	1.53（1.13~2.07）	1.57（1.15~2.13）	1.59（1.17~2.17）

注：模型 1：校正年龄；模型 2：在模型 1 的基础上校正吸烟、饮酒、受教育程度、癌症家族史、总胆固醇、绝经状态和体育锻炼；模型 3：在模型 2 的基础上进一步校正服用调脂药。

表 3 同绝经状态分层下不同代谢肥胖表型对乳腺癌影响的多因素 Cox 风险回归模型［*HR*（95%*CI*）］

Table 3 Multivariate Cox risk regression analysis of different metabolic obesity phenotypes and breast cancer by menopausal status

特征	模型 1	模型 2	模型 3
绝经前			
MHNW	1.00	1.00	1.00
MUNW	0.90（0.28~2.85）	0.90（0.28~2.88）	0.90（0.28~2.87）
MHO	1.17（0.83~1.66）	1.20（0.84~1.69）	1.20（0.84~1.69）
MUO	1.64（0.99~2.73）	1.67（1.00~2.80）	1.69（1.01~2.83）
绝经后			
MHNW	1.00	1.00	1.00
MUNW	1.78（1.05~3.02）	1.81（1.07~3.08）	1.85（1.09~3.14）
MHO	1.48（1.05~2.10）	1.50（1.06~2.13）	1.50（1.06~2.13）
MUO	1.49（1.01~2.18）	1.53（1.04~2.24）	1.55（1.05~2.28）

注：模型 1：校正年龄；模型 2：在模型 1 的基础上校正吸烟、饮酒、受教育程度、癌症家族史、总胆固醇、绝经状态和体育锻炼；模型 3：在模型 2 的基础上进一步校正服用调脂药。分层分析中调整的因素为除分层因素外的其余所有混杂因素。

表 4 敏感性分析
Table 4 Sensitivity analysis

特征	模型 1	模型 2	模型 3
MHNW	1.00	1.00	1.00
MUNW	1.48（0.91~2.42）	1.49（0.91~2.44）	1.52（0.93~2.48）
MHO	1.42（1.10~1.83）	1.44（1.12~1.85）	1.44（1.12~1.85）
MUO	1.54（1.12~2.11）	1.57（1.14~2.17）	1.59（1.16~2.20）

注：剔除随访 1 年内新发乳腺癌 22 例病例；模型 1：校正年龄；模型 2：在模型 1 的基础上校正吸烟、饮酒、教育程度、癌症家族史、总胆固醇、绝经状态和体育锻炼；模型 3：在模型 2 的基础上进一步校正服用调脂药。

3 讨论

本研究发现，超重 / 肥胖是女性发生乳腺癌的危险因素，超重 / 肥胖者如果合并代谢异常的乳腺癌患病风险会进一步增加，而代谢异常对乳腺癌发病风险的影响依赖于是否绝经。

本研究发现，无论是否合并代谢异常，超重 / 肥胖的女性患乳腺癌的风险均增加，但如果超重 / 肥胖女性合并代谢异常患乳腺癌的风险则进一步增加，与 MHNW 组相比，MHO 组和 MUO 组发病风险分别增加 1.42 倍和 1.59 倍。结果提示代谢异常增加了超重 / 肥胖女性患乳腺癌的风险，二者间可能存在联合作用。但如果体质量正常，代谢异常并未增加乳腺癌的风险。KABAT 等[4]研究结果显示：与 MHNW 相比，MHO 组和 MUO 组乳腺癌发病风险分别增加 1.31 倍和 1.61 倍；PARK 等[5]研究发现：与 MHNW 相比，MUO 组乳腺癌发病风险增加 1.28 倍。本研究结论与上述研究结果一致。

绝经是女性乳腺癌的危险因素之一，本研究发现超重 / 肥胖与是否绝经对乳腺癌的风险没有交互作用，但按是否绝经分层分析后发现，不同代谢超重 / 肥胖表型与乳腺癌的关联呈现出是否绝经依赖。在绝经前，只有 MUO 个体乳腺癌的发病风险增加，而在绝经后 MUNW、MHO、MUO 个体患乳腺癌的风险均增加，本研究发现与 PARK 等[5]研究结果不一致，在该研究中绝经前人群 MUO 组与乳腺癌发病风险呈负相关，这可能是因为在该研究中未测量血糖血脂，对代谢异常的定义也与本研究不同，该研究仅有一项代谢指标异常即诊断为代谢异常，此外，纳入人群的种族、地域不同可能对结果也产生了一定的影响。本研究强调绝经后女性保持正常体质量和代谢的重要意义，因为绝经后女性不仅乳腺癌风险增加，动脉粥样硬化性心血管病的风险也增加，因此保持体质量和代谢正常可降低包括乳腺癌在内的慢性非传染性疾病的发病风险。

调脂药物是目前 ASCVD 一级和二级预防中常用的药物，为了除外调脂药物的影响，本研究在最后的模型中调整了是否服用调脂药物这一混杂因素，结果出乎意料，调整后无论是总人群，还是绝经后人群 MUNW、MUO 组的乳腺癌风险进一步增加。既往有病例对照研究发现，调脂药物会增加乳腺癌的风险，COOGAN 等[8]发现，应用他汀类药物使乳腺癌的患病风险增加 1.5 倍（*OR*=1.50，95%*CI*：1.00~2.30），但也有研究发现应用调脂药物和乳腺癌发病风险间没有关联[9-10]。由于本研究是单一人群且服用他汀类调脂药物的人较少，无法准确得到结论，因此需要进一步研究调脂药物和乳腺癌发病风险间关联。此外，为进一步证实本研究结果的可靠性，本研究还剔除了随访 1 年内新发乳腺癌的人群后进行敏感性分析，得到的结果与调整前一致。

肥胖与乳腺癌的发病机制可能如下：（1）脂肪组织中雄激素芳香化导致的雌激素水平升高可能会促进乳腺组织中的细胞增殖[11]；（2）乳腺癌细胞中胰岛素浓度升高可能发挥促有丝分裂和抗凋亡作用[12]，并刺激细胞周期进程[13]。长时间的高胰岛素血症可能会导致游离或生物活性胰岛素样生长因子 1（IGF-1）水平的增加，这也促进了有利于肿瘤发展的信号通路。（3）炎症细胞因子，包括肿瘤坏死因子 α、白介素 6 和前列腺素 E2 等干扰 PI3K-AKT-mTOR 通路中的细胞信号转导，该通路调节细胞周期进程、凋亡和蛋白质合成，因此可能促进细胞增殖和细胞周期进程导致乳腺癌的发生[14-15]。

本研究也存在一定局限性：首先，本研究队列没有女性生育相关因素；其次，此队列样本量较小，乳腺癌病例相对不足；最后，本研究人群主要为中国北方人群，未来需要收集多地区样本资料进行研究。

综上所述，本研究结果表明，超重 / 肥胖增加了女性乳腺癌发病风险，超重 / 肥胖合并代谢异常的女性乳腺癌发病风险更高，证明超重 / 肥胖对乳腺癌的不利影响会被代谢健康抵消一部分，而绝经后体质量正常但代谢异常的女性乳腺癌发病风险也增加。因此，不仅要关注超重 / 肥胖而且还应关注代谢异常对乳腺癌发病风险产生的不利影响。

作者贡献：周静提出研究理念，负责数据收集、数据整理、统计分析、论文撰写；贾建国负责数据收集、数据整理、统计分析；林艺鑫负责数据收集、数据整理；吴爽负责统计学设计思路、协助编辑与修改；戴世龙、王明君负责数据整理；张青松负责最终版本修订，进行项目管理、思路指导、提供资源，对文章监督管理和审查。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 李卓颖，项永兵．肥胖与原发性肝癌关系的流行病学研究进展［J］．中国肿瘤，2021，30（9）：711-720. DOI：10.11735/j.issn.1004-0242.2021.09.A012.



[2] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(3)：209–249. DOI：10.3322/caac.21660.

[3] PICON-RUIZ M，MORATA-TARIFA C，VALLE-GOFFIN J J，et al. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome：Mechanistic insights and strategies for intervention [J] . CA Cancer J Clin，2017，67（ 5 ）：378–397. DOI：10.3322/caac.21405.

[4] KABAT G C，KIM M Y，LEE J S，et al. Metabolic obesity phenotypes and risk of breast cancer in postmenopausal women [J] . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev，2017，26（ 12 ）：1730–1735. DOI：10.1158/1055-9965.EPI-17-0495.

[5] PARK Y M，WHITE A J，NICHOLS H B，et al. The association between metabolic health，obesity phenotype and the risk of breast cancer [J] . Int J Cancer，2017，140（ 12 ）：2657–2666. DOI：10.1002/ijc.30684.

[6] LI X，CHEN H D，WANG G，et al. Metabolic syndrome components and the risk of colorectal cancer：a population-based prospective study in Chinese men [J] . Front Oncol，2019，9：1047. DOI：10.3389/fonc.2019.01047.

[7] 中华医学会糖尿病学分会 . 中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）（ 下 ）[J] . 中国实用内科杂志，2021，41（ 9 ）：757–784. DOI：10.19538/j.nk2021090106.

[8] COOGAN P F，ROSENBERG L，PALMER J R，et al. Statin use and the risk of breast and prostate cancer [J] . Epidemiology，2002，13（ 3 ）：262–267. DOI：10.1097/00001648-200205000-00005.

[9] BONOVAS S，FILIOUSSI K，TSAVARIS N，et al. Use of statins and breast cancer：a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies [J] . J Clin Oncol，2005，23（ 34 ）：8606–8612. DOI：10.1200/JCO.2005.02.7045.

[10] UNDELA K，SRIKANTH V，BANSAL D. Statin use and risk of breast cancer：a meta-analysis of observational studies [J] . Breast Cancer Res Treat，2012，135（ 1 ）：261–269. DOI：10.1007/s10549-012-2154-x.

[11] MILAZZO G，GIORGINO F，DAMANTE G，et al. Insulin receptor expression and function in human breast cancer cell lines [J] . Cancer Res，1992，52（ 14 ）：3924–3930.

[12] ISH-SHALOM D，CHRISTOFFERSEN C T，Vorwerk P，et al. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor [J] . Diabetologia，1997，40（ Suppl 2 ）：S25–31. DOI：10.1007/s001250051393.

[13] MAWSON A，LAI A，CARROLL J S，et al. Estrogen and insulin/IGF-1 cooperatively stimulate cell cycle progression in MCF-7 breast cancer cells through differential regulation of c-Myc and cyclin D1 [J] . Mol Cell Endocrinol，2005，229（ 1/2 ）：161–173. DOI：10.1016/j.mce.2004.08.002.

[14] SIMONE V，D'AVENIA M，ARGENTIERO A，et al. Obesity and breast cancer：molecular interconnections and potential clinical applications [J] . Oncologist，2016，21（ 4 ）：404–417. DOI：10.1634/theoncologist.2015-0351.

[15] DEY N，DE P，LEYLAND-JONES B. PI3K-AKT-mTOR inhibitors in breast cancers：from tumor cell signaling to clinical trials [J] . Pharmacol Ther，2017，175：91–106. DOI：10.1016/j.pharmthera.2017.02.037.

（收稿日期：2023-06-13；修回日期：2023-08-20）

（本文编辑：贾萌萌）